Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. M. Siess

Die histamin- und adrenalinempfindliche Adenylatcyclase in morphologisch unterschiedlichen Magenschleimhaut-biopsieproben des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Brigitte Anna Maria Painz
aus Kirchenlaibach

1980

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. M. Siess

Die histamin- und adrenalinempfindliche Adenylatcyclase in morphologisch unterschiedlichen Magenschleimhaut-biopsieproben des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Brigitte Anna Maria Painz
aus Kirchenlaibach

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. med. H. Haselmann
1.Berichterstatter:	Privatdozent Dr. med. H.-J. Ruoff
2.Berichterstatter:	Professor Dr. med. W. Dölle

Meinen Eltern und meinen Freunden

Meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. H.-J. Ruoff danke ich für die zahlreichen Anregungen und seine mir stets gewährte freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINFOHRUNG 1

1.1. Das "second messenger Prinzip" 1

1.2. Das Adenylatcyclase-cAMP-System der Magenschleimhaut 2

1.3. Fragestellung 6

2. METHODIK 8

2.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials 8

2.2. Aufarbeitung der Biopsieproben und Bestimmung der Adenylatcyclaseaktivität 9

2.3. Einteilung der Biopsieproben nach histologischen und klinischen Gesichtspunkten 10

2.3.1. Fundusschleimhaut 10

2.3.2. Antrumschleimhaut 11

2.3.3. Duodenalschleimhaut 15

2.3.4. Cimetidin 15

2.4. Auswertung und statistische Bearbeitung 16

3. ERGEBNISSE 17

3.1. Histamin 17

3.1.1. Häufigkeitsverteilung (Abb. 1) 17

3.1.2. Sitz der histaminempfindlichen Adenylatcyclase (Abb. 2) 20

3.1.3. Adenylatcyclase und Gastritis (Abb. 3, links) 20

3.1.4. Adenylatcyclase bei peptischen Ulkus und nach Antrektomie (Abb. 3, rechts) 22

3.1.5. Adenylatcyclase bei Männern und Frauen (Abb. 4) 22

3.1.6. Der Einfluß des Alters (Abb. 5) 25

3.1.7. Adenylatcyclase und Cimetidintherapie (Abb. 6) 26

3.2. Adrenalin 28
3.2.1. Häufigkeitsverteilung (Abb. 7) 28
3.2.2. Sitz der adrenalinempfindlichen Adenylatcyclase (Abb. 7) 30
3.2.3. Adenylatcyclase und Gastritis (Abb. 8) 30
3.2.4. Adenylatcyclase bei peptischen Ulkus und nach Antrektomie (Abb. 9) 33
3.2.5. Adenylatcyclase und Cimetidintherapie (Abb. 9) 33
3.2.6. Adenylatcyclase bei Männern und Frauen (Abb. 10) 35

4. DISKUSSION 37
4.1. Streuung der Meßdaten 37
4.2. Histamin 38
4.2.1. Sitz der histaminempfindlichen Adenylatcyclase 38
4.2.2. Histamin-H_2-Antagonisten 42
4.3. Adrenalin 44

5. ZUSAMMENFASSUNG 48

6. LITERATURVERZEICHNIS 50

1. EINFOHRUNG

1.1. Das "second messenger Prinzip"

1957 entdeckten RALL et al. bei Untersuchungen über die hyperglykämische Wirkung von Adrenalin und Glukagon eine hitzestabile Verbindung, die sich beim Prozeß der Glykogenolyse als unentbehrlich erwies. 1958 identifizierten dann SUTHERLAND und RALL diese Substanz als das cyclische 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) und damit wurde durch die Aufklärung der Glykogenolyse ein neuer Transmitter entdeckt, der später von SUTHERLAND als "second messenger" bezeichnet wurde. Eine knappe Beschreibung der Glykogenolyse im Skelettmuskel soll dieses Prinzip verdeutlichen. Hier nämlich wurde die hormonelle Kontrolle über das cAMP zuerst und am gründlichsten erforscht und außerdem wurde auch die intrazelluläre Kaskadenreaktion, d.h. die durch das cAMP ausgelösten Folgereaktionen bereits aufgeklärt.

Adrenalin, der "first messenger" oder erste Bote, verteilt sich im extrazellulären Raum und reagiert dann mit spezifischen Rezeptoren der äußeren Zellmembran. Dies führt zur allosterischen Aktivierung eines Enzyms, der membrangebundenen Adenylatcyclase, die an der inneren Oberfläche der Zellmembran aus Adenosintriphosphat (ATP) unter Abspaltung von Pyrophosphat das cAMP, den "second messenger" oder "zweiten Boten" bildet. Das auf diese Weise gebildete cAMP reagiert und aktiviert danach eine Proteinkinase, was die Umwandlung der inaktiven Phosphorylasekinase b in die aktive Phosphorylasekinase a ermöglicht, die nun ihrerseits die inaktive Muskelphosphorylase b zur aktiven Phosphorylase a umwandelt. Dieses Enzym kann nun unter phosphorolytischer

Spaltung der 1,4-glykosidischen Bindung des Glykogens jeweils ein Glucosemolekül in Glucose-1-phosphat überführen.

Wie sich in den Jahren nach der Entdeckung des cAMP herausstellte, hat dieses Transmittersystem der Adrenalin- und Glukagonwirkung allgemeine Bedeutung für verschiedene Hormone. Das Hormon wird vom Rezeptor erkannt und die dadurch ausgelöste Sekundärreaktion läuft dann wahrscheinlich nach dem gleichen Grundprinzip über die Bildung von cAMP ab. Die Spezifität der über das cAMP wirksamen Hormone kommt dadurch zustande, daß nur das Erfolgsorgan den hormonspezifischen Rezeptor besitzt. Mittlerweile wird das cAMP als die intrazelluläre Schlüsselsubstanz bei folgenden wichtigen Hormonen und Neurotransmittern angesehen:

a) den glandotropen Hormonen: ACTH, TSH, ICSH, LH, MSH

b) den glandulären Hormonen: Insulin, Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon, Parathormon, Oxytocin, Vasopressin und

c) den Gewebshormonen: Angiotensin, Prostaglandinen, Histamin, Serotonin.

1.2. Das Adenylatcyclase-cAMP-System der Magenschleimhaut

Die Salzsäureproduktion der Magenschleimhaut unterliegt hormoneller und nervöser Steuerung. Stimulantien der HCl-Sekretion sind: Histamin, Gastrin und der vagale Transmitter Acetylcholin. Obgleich die säureanregende Wirkung

dieser drei körpereigenen Substanzen schon lange bekannt ist, sind die Kenntnisse über den Mechanismus der Transformation des extrazellulären Signals in die physiologische Antwort - nämlich die Sekretion der Wasserstoffionen durch die Parietalzellen und die sich dabei abspielenden extra- und intrazellulären molekularbiologischen Vorgänge - sehr gering. Die Magenschleimhaut ist in der Lage, das 10-fache ihres eigenen Gewichts pro Tag an Magensaft zu sezernieren und außerdem eine Wasserstoffionenkonzentration zu unterhalten, die 1 Million mal höher ist als die der extrazellulären Flüssigkeit. Die Frage, inwieweit bei der Vermittlung dieser enormen Sekretionsleistung das Adenylatcyclase-cAMP-System beteiligt ist, hat eine Fülle von Untersuchungen auf diesem Gebiet angeregt. Den ersten Hinweis für eine Verbindung des Ionentransports mit dem cAMP-System lieferten ORLOFF und HANDLER (1962). Sie steigerten den Natriumtransport in der Krötenblase durch exogenes cAMP. 1965 postulierten dann erstmals HARRIS und ALONSO die second-messenger-Hypothese der Salzsäuresekretion. Sie zeigten an der isolierten Froschmagenschleimhaut eine Stimulierbarkeit der Säuresekretion durch exogen zugeführtes cAMP, Dibutyryl-cAMP und durch Methylxanthine. Letztere hemmen die Phosphodiesterase, die den Abbau des cAMP zum 5'-AMP katalysiert.

Da anfänglich nur sehr arbeitsaufwendige und ungenauere Meßmethoden zur Bestimmung der cAMP-Konzentration und der Adenylatcyclaseaktivität in der Magenschleimhaut zur Verfügung standen, kam die Forschung auf diesem Gebiet erst ab 1970 mit der Einführung des Proteinbindungstests nach GILMAN (1970) und dem Radioimmunoassay von STEINER et al. (1972a, b) richtig in Gang. Durch die besser zu handhabenden und empfindlicheren Methoden war die Möglichkeit für umfassendere Untersuchungen an der

Magenschleimhaut verschiedener Tierarten gegeben. Viele Befunde wurden inzwischen vor allem an Amphibien und Nagetieren erhoben, die sowohl für, als auch gegen die HARRIS-Hypothese sprechen (Obersichten bei AMER 1972, KIMBERG 1974, LEVINE 1970, 1971, 1973, 1974, 1976, JACOBSON 1965, RUOFF und SEWING 1977). Im folgenden sollen kurz die wichtigsten Befunde wiedergegeben werden.

Vieles spricht dafür, daß bei den Amphibien cAMP als second messenger beim sekretorischen Prozeß von H^+-Ionen eine wichtige Rolle spielt. Denn Versuche mit der Schleimhaut dieser Spezies zeigten übereinstimmend eine Stimulierbarkeit der Wasserstoffionensekretion durch Methylxanthine und durch exogen zugeführtes cAMP. Ebenso konnte eine Aktivierbarkeit der Adenylatcyclase durch Acetylcholin, Histamin und Pentagastrin nachgewiesen werden (NAKAJIMA et al. 1971, CHARTERS et al. 1973). Bei den Nagetieren war die Situation nicht so eindeutig. Die Sekretagoga Pentagastrin, Carbachol und Histamin erhöhten zwar den cAMP-Gehalt der Magenschleimhaut nach in vivo Applikation (NARUMI und MAKI 1973, RUOFF und SEWING 1974, 1975), in vitro, d.h. in zellfreien Homogenaten oder in isolierten Zellpräparationen, ließ sich dagegen bis jetzt nur mit Histamin ein eindeutiger aktivierender Effekt auf die Adenylatcyclase und den intrazellulären cAMP-Spiegel nachweisen (KARPPANEN et al. 1974, PERRIER und LASTER 1970, RUOFF und SEWING 1974). Die Wirkung des Histamins auf das Enzym wird, wie auch seine säurestimulierende Wirkung, sehr wahrscheinlich über H_2-Rezeptoren vermittelt. Denn durch H_2-Rezeptor-Blockade mit Burimamid oder Metiamid ließ sich die stimulierende Wirkung des Histamins verhindern (KARPPANEN und WESTERMANN 1973, DUOSA und CODE 1974). Von höheren Säugetieren (Hund, Katze) und besonders vom Menschen liegen verständlicherweise weniger Ergebnisse vor. Im wesentlichen stimmen die Daten jedoch mit denen,

die an Nagetieren gewonnen wurden, überein. Histamin scheint auch hier der potenteste Aktivator der Adenylatcyclase zu sein, während die Rolle des Gastrins noch umstritten ist und der vagale Transmitter Acetylcholin anscheinend keinen Effekt auf dieses System ausübt (RUOFF und SEWING 1977). In diesem Zusammenhang müssen neuere Untersuchungen mit isolierten und angereicherten Parietalzellen der Schleimhaut des Hundes erwähnt werden (SOLL 1978), in welchen eindeutig gezeigt werden konnte, daß die histaminempfindliche Adenylatcyclase von dem Vorhandensein von Parietalzellen abhängig ist und die Aktivierbarkeit mit der Zellkonzentration gut korreliert.

Ein weiteres Problem beim Studium der Rolle der Sekretagoga ergab sich dadurch, daß Substanzen gefunden wurden, die ebenfalls den cAMP-Gehalt der Magenschleimhaut beeinflussen, aber selbst keine stimulierende Wirkung auf die Säuresekretion haben. So konnte RUOFF (1977) bei Versuchen an Ratten feststellen, daß Adrenalin die Konzentration des cAMP in der Magenschleimhaut der Ratte erhöht und daß dieser Effekt über adrenerge Beta-Rezeptoren vermittelt wird. Eine weitere Substanz mit ausgeprägtem Effekt auf das cAMP ist Prostaglandin E_2 (PGE_2), welches im Hinblick auf die Säuresekretion sogar eine starke inhibitorische Wirkung hat (Übersicht bei DOUSA und DAZOIS 1977).

Viele Schwierigkeiten und Widersprüche bei Untersuchungen über die Rolle des cAMP in der Magenschleimhaut entstehen wahrscheinlich durch die Verwendung von heterogenem Zellmaterial. Denn in der Magenschleimhaut von Säugern sind mindestens fünf verschiedene Zelltypen anzutreffen, an welchen die verschiedenen hormonellen Aktivatoren des cAMP-AC-Systems angreifen könnten:

a) Die Parietalzellen, die für die Wasser- und Elektrolytsekretion und für die Bildung des intrinsic factors zuständig sind. Sie machen nur ca. 1/10 der Zellpopulation aus und unterliegen außerdem oft erheblichen individuellen Schwankungen.

b) Die Hauptzellen, die proteolytische Enzyme sezernieren.

c) Die schleimproduzierenden Zellen.

d) Die Mastzellen, in welchen Histamin gespeichert wird und

e) Die enterochromaffinähnlichen Zellen mit noch ungeklärter Funktion.

Da nur ca. 10 - 15 % der Zellen der Magenschleimhaut Parietalzellen sind, ist eine Interpretation der Stimulation der Adenylatcyclase oder des intrazellulären cAMP-Spiegels durch Sekretagoga insofern schwierig, als eine Zuordnung der Stimulantien der Adenylatcyclase zu den einzelnen Zelltypen nicht ohne weiteres möglich ist. Deshalb wurden in letzter Zeit Verfahren zur Zellisolierung und Anreicherung der unterschiedlichen Zellpopulationen der Magenschleimhaut in Angriff genommen und eine Isolierung und Anreicherung insbesondere der Parietalzellen ist seit kurzem möglich (SOLL 1978, SONNENBERG et al. 1978).

1.3. Fragestellung

Für derartige Studien mit isolierten und angereicherten Parietalzellen sind große Mengen von Ausgangsmaterial nötig. Dieses Problem spielt bei tierexperimentellen

Studien mit Nagetieren keine so große Rolle, führt aber dazu, daß derartige Untersuchungen an menschlicher Magenschleimhaut nicht durchgeführt werden können. Um auch zu Aussagen in der menschlichen Magenschleimhaut zu kommen, sind andere Wege nötig. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, die histamin- und adrenalinempfindliche Adenylatcyclase, die im Biopsiematerial von 196 Patienten gemessen worden war, nach verschiedenen Gesichtspunkten aufzuschlüsseln und dadurch auch in der menschlichen Schleimhaut zu relevanten Aussagen zu kommen. Im wesentlichen ging es um folgende Fragen:

1) Verteilung der experimentellen Daten.

2) Topographische Lokalisation der Adenylatcyclase im oberen Verdauungstrakt.

3) Histamin- und Adrenalineffekte in morphologisch veränderter Schleimhaut und unter pathophysiologischen Bedingungen.

4) Einfluß der Cimetidinbehandlung bei Patienten mit peptischen Ulkus auf die Adenylatcyclaseaktivität.

2. METHODIK

Zwischen Januar 1976 und Mai 1977 wurden in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen einem Patientenkollektiv von 196 Personen (80 Frauen und 116 Männer im Alter von 20 - 85 Jahren), die wegen unterschiedlicher Oberbauchbeschwerden routinemäßig gastroskopiert wurden, Biopsieproben aus der Magenschleimhaut des Fundus und zum Teil auch des Antrums und oberen Duodenums entnommen. Dieses Biopsiematerial wurde zur Bestimmung der Adenylatcyclaseaktivität eingesetzt.

2.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Nach einer 12-stündigen Fastenperiode wurden die Patienten vormittags zwischen 9 und 11 Uhr endoskopiert und die Biopsieproben entnommen. Die Prämedikation bestand aus 0,5 mg Atropin i.m., bei Bedarf wurden zusätzlich 20 mg Scopolamin-N-butylbromid (Buscopan®) i.v. verabreicht. Beide Medikamente haben keine Wirkung auf die basale, histamin- und adrenalinstimulierte Adenylatcyclaseaktivität, wie in gesonderten in vitro Versuchen mit Ratten-, Meerschweinchen- und menschlicher Magenschleimhaut bereits nachgewiesen worden war. Mit einer normalen Biopsiezange wurden im allgemeinen aus jeder Region drei Schleimhautproben entnommen. Zwei der Biopsieproben wurden histologisch untersucht im Pathologischen Institut der Universität Tübingen, die dritte Probe diente der Bestimmung der Adenylatcyclaseaktivität. Sie wurde nach Entnahme in ein Eppendorf-Röhrchen eingebracht und anschließend im Tiefkühlschrank (- 20°C) aufbewahrt. Der Vorgang von der

Entnahme bis zur Tiefkühlung benötigte um 45 sec. Durch die Lagerung wird die basale und stimulierte Adenylatcyclaseaktivität über die Zeit nicht verändert. Dies war durch Versuche mit der Fundusschleimhaut eines Operationspräparates klar bewiesen worden, in welchem über sechs Monate hinweg die Enzymaktivität bestimmt wurde. Die Proben umfaßten gewöhnlich alle Schleimhautschichten, wie aus den histologischen Berichten zu entnehmen war.

2.2. Aufarbeitung der Biopsieproben und Bestimmung der Adenylatcyclaseaktivität

Obwohl die experimentelle Bestimmung der Adenylatcyclase nicht selbst durchgeführt wurde - die Daten lagen bei Beginn der Arbeit bereits vor und waren im Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen, Labor Privatdozent Dr. Ruoff ermittelt worden -, soll das Prinzip der Messung kurz dargestellt werden.

Die Biopsieproben (0,5 - 3,0 mg) wurden gewogen und dann in einem Puffergemisch aus 25 x 10^{-3} mol/l Tris-HCl (pH 7,8), 10^{-3} mol/l EDTA und 10^{-3} mol/l Dithiothreitol vorsichtig mit der Hand homogenisiert. Vom Homogenat wurden 100 µg Gewebe pro Testansatz verwandt. Das Inkubationsmedium bestand aus 25 x 10^{-3} mol/l Tris-HCl, 10^{-3} mol/l ATP als Substrat der Reaktion, 10^{-2} mol/l $MgCl_2$, 10^{-2} mol/l Theophyllin als Phosphodiesterasehemmstoff, 15,6 x 10^{-3} mol/l Phosphocreatin und 4 mg/ml Creatinkinase als ATP regenerierendes System, 1 mg/ml Albumin und Stimulans. Das Endvolumen betrug 120 µl. Die Reaktion wurde nach 20 min durch Einwirkung von Hitze gestoppt und das in dieser Zeiteinheit gebildete cAMP mit dem Proteinbindungs-

test nach GILMAN (1970) gemessen.

Im Homogenat jeder Biopsieprobe wurden die Basalaktivität des Enzyms, die Aktivierung durch 10^{-5} mol/l Histamin und wenn das Gewebe in ausreichender Menge vorhanden war, auch die Aktivierung durch 10^{-5} mol/l Adrenalin gemessen. Diese Konzentration wurde gewählt, weil vorangegangene Experimente über Konzentrations-Wirkungsbeziehungen ergeben hatten, daß diese Histamin- und Adrenalinkonzentration das Enzym halbmaximal stimulierte und damit der ED_{50} dieser beiden Agonisten entsprach. Außerdem wurde die Proteinkonzentration nach der Methode von LOWRY et al. (1951) im jeweiligen Homogenat gemessen.

2.3. Einteilung der Biopsieproben nach histologischen und klinischen Gesichtspunkten

2.3.1. Fundusschleimhaut

Die vorliegenden Daten über die basale, histamin- und adrenalinstimulierte Aktivität der Adenylatcyclase in der Fundusschleimhaut wurden im wesentlichen nach zwei verschiedenen Gesichtspunkten aus dem oben erwähnten Patientenkollektiv ausgewählt.

a) Eine Auswahl erfolgte auf der Basis der histologischen Diagnose. Vier verschiedene Gruppen wurden gebildet:

   1) Normale Fundusschleimhaut
   2) Chronische Oberflächengastritis
   3) Chronische Gastritis mit beginnender Atrophie
   4) Chronisch atrophische Gastritis

b) Eine Auswahl erfolgte entsprechend der klinischen Diagnose ohne Berücksichtigung des histologischen Befundes. Wiederum wurden vier verschiedene Gruppen gebildet:

1) Duodenalulkus
2) Magenulkus
3) Zustand nach Magenresektion (Operation nach Billroth I)
4) Zustand nach Magenresektion (Operation nach Billroth II)

Die Operation lag bei diesen Patienten mindestens fünf Jahre zurück.

Tabellen 1a und 1b geben Auskunft über Art, Zusammensetzung, Anzahl und Durchschnittsalter der verschiedenen Gruppen. Weitere Unterteilungen dieser Gruppen wurden vorgenommen, sind hier aber nicht extra erwähnt, da sie in den Ergebnissen ausreichend dokumentiert sind.

2.3.2. Antrumschleimhaut

Die vorliegenden Daten über die basale, histamin- und adrenalinstimulierte Aktivität der Adenylatcyclase in der Antrumschleimhaut wurden im wesentlichen nach denselben Kriterien, die bei der Fundusschleimhaut angewandt wurden, ausgewählt. Es handelt sich allerdings um eine geringere Anzahl von Gruppen, da sich herausstellte, daß im Antrum nur eine adrenalinempfindliche Adenylatcyclase und kein histaminempfindliches Enzym vorkommt und außerdem die antrektomierten Patienten (B I, B II) wegfallen. Tabelle 2 gibt Auskunft über die verschiedenen Gruppen.

Tabelle 1a: Fundusschleimhaut

Histologische Diagnose

Fundusschleimhaut	Histamin 10^{-5} mol/l				
	Anzahl	Frauen	Männer	Alter von-bis	Durchschnittsalter
Normal	56	22	34	22-68	45
Chronische Oberflächengastritis	24	11	13	20-75	46
Chron. Gastritis mit beginnender Atrophie	8	2	6	40-71	61
Chron. atrophische Gastritis	8	2	6	36-68	52

Klinische Diagnose

Duodenalulkus	15	4	11	21-71	46
Magenulkus	6	1	5	26-78	46
B I	10	6	4	50-76	63
B II	7	1	6	36-77	65

Tabelle 1b: Fundusschleimhaut

Histologische Diagnose

Fundusschleimhaut	Adrenalin 10^{-5} mol/l				
	Anzahl	Frauen	Männer	Alter von-bis	Durchschnittsalter
Normal	41	17	24	19-68	41
Chronische Oberflächengastritis	17	5	12	21-70	48
Chron. Gastritis mit beginnender Atrophie	6	1	5	37-76	63
Chron. atrophische Gastritis	5	2	3	38-67	57

Klinische Diagnose

Duodenalulkus	11	3	8	21-85	46
Magenulkus	5	0	5	26-77	53
B I	10	6	4	51-76	63
B II	8	7	1	36-77	57

Tabelle 2: Antrumschleimhaut

Histologische Diagnose

Antrumschleimhaut	Adrenalin 10^{-5} mol/l				
	Anzahl	Frauen	Männer	Alter von-bis	Durchschnittsalter
Normal	22	11	11	21-55	41
Chronische Oberflächengastritis	20	7	13	21-75	48
Chron. Gastritis mit beginnender Atrophie	21	9	12	17-75	44
Chron. atrophische Gastritis	25	7	18	28-77	50

Klinische Diagnose

Peptisches Ulkus	18	4	14	21-77	45

Histologische Diagnose

Antrumschleimhaut	Histamin 10^{-5} mol/l				
	Anzahl	Frauen	Männer	Alter von-bis	Durchschnittsalter
Normal	22	10	12	21-55	41

2.3.3. Duodenalschleimhaut

In der Schleimhaut des oberen Duodenums konnte die Adenylatcyclase sowohl durch Histamin, als auch durch Adrenalin in der angewandten Konzentration nicht aktiviert werden. Es sind deshalb nur die Daten, die in der normalen Schleimhaut ermittelt wurden, wiedergegeben.

Histamin: 13 Frauen, 18 Männer
im Alter von 25-69 Jahren
Durchschnittsalter: 46 Jahre

Adrenalin: 11 Frauen, 15 Männer
im Alter von 23-70 Jahren
Durchschnittsalter: 45 Jahre

2.3.4. Cimetidin

In Biopsieproben von Patienten mit peptischen Ulkus, die unter medikamentöser Behandlung mit Cimetidin (1 g/die) standen, wurde ebenfalls die basale, histamin- und adrenalinaktivierte Adenylatcyclase gemessen. Folgende Gruppen konnten ausgewertet werden:

Fundusschleimhaut (Histamin 10^{-5} mol/l):
2 Frauen, 8 Männer
im Alter von 27-77 Jahren
Durchschnittsalter: 47 Jahre

Fundusschleimhaut (Adrenalin 10^{-5} mol/l):
1 Frau, 6 Männer
im Alter von 27-54 Jahren
Durchschnittsalter: 42 Jahre

Zum Zeitpunkt der Gewinnung des Biopsiematerials lag der Beginn der Cimetidineinnahme sechs Tage zurück. Magen- und Duodenalulkuspatienten wurden als eine Gruppe "Peptisches Ulkus" zusammengefaßt. Dies erschien gerechtfertigt, da sowohl die basale, als auch die histaminstimulierte Adenylatcyclaseaktivität in beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander abwichen und auch die Cimetidindosis in beiden Gruppen identisch war.

2.4. Auswertung und statistische Bearbeitung

Die Daten, d.h. die basale und stimulierte Adenylatcyclaseaktivität verschiedener Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Verteilung überprüft. Dabei stellte sich heraus, daß die gemessenen Werte einer logarithmischen und nicht einer linearen Normalverteilung folgen. Alle Berechnungen, Mittelwerte $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes, t-Test für Paare oder für Gruppen, die Berechnung der Regression und die Varianzanalyse wurden deshalb nur mit den Logarithmen der Einzelwerte durchgeführt. Als Ergebnisse und in den Abbildungen sind jedoch die Antilogarithmen dieser Berechnungen wiedergegeben.

3. ERGEBNISSE

3.1. Histamin

3.1.1. Häufigkeitsverteilung (Abb. 1)

Die basale und histaminstimulierte Adenylatcyclase-aktivität bezogen auf mg Gewebe* oder mg Protein, die in Biopsieproben aus normaler Fundusschleimhaut von 56 Personen gemessen worden war, wurde auf ihre Verteilung überprüft. Die kumulative Häufigkeit in Prozent der Gesamtzahl der Daten wurde gegen die Adenylatcyclase-aktivität aufgetragen. Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, ergeben sich bei einem logarithmischen Maßstab auf der Abszisse in Annäherung vier Geraden. Dies spricht für eine logarithmische Normalverteilung der Daten. Ebenfalls kann dieser Abbildung die Variation von 95 % der gemessenen Werte entnommen werden. Die Basalaktivität umfaßte einen Bereich von 7-78 pmol cAMP/mg Mucosa/20 min entsprechend 46-560 pmol cAMP/mg Protein/20 min, die Aktivität nach Stimulation mit Histamin 11-160 pmol cAMP/mg Mucosa/20 min entsprechend 72-1400 pmol cAMP/mg Protein/20 min.

Die gleiche log-Verteilung der Adenylatcyclaseaktivität wurde auch in den Schleimhautproben des Antrums und oberen Duodenums gefunden.

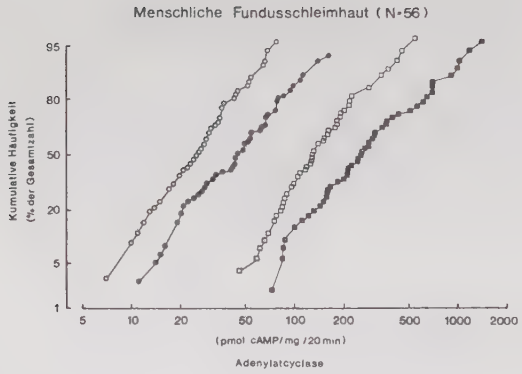

Abb. 1 - Basale (offene Symbole) und 10^{-5} mol/l histaminstimulierte (ausgefüllte Symbole) Adenylatcyclase in Biopsieproben aus normaler Fundusschleimhaut von N = 56 Personen.
Ordinate: Kumulative Häufigkeit in Prozent der Gesamtzahl.
Abszisse: Logarithmische Skala der Enzymaktivität in pmol cAMP pro 20 min und mg Schleimhaut (○●) oder mg Protein (□■).

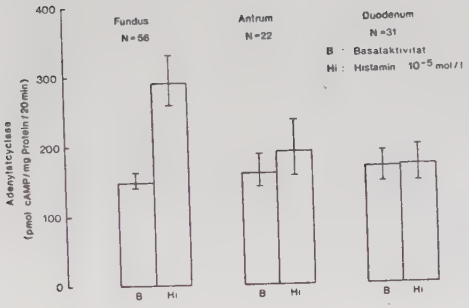

Abb. 2 - Die Wirkung von 10^{-5} mol/l Histamin auf die Adenylatcyclaseaktivität in Biopsieproben aus dem Fundus, Antrum und oberen Duodenum. Bei den Gewebeproben von N Personen handelt es sich entsprechend der histologischen Diagnose um normale Schleimhaut.

3.1.2. Sitz der histaminempfindlichen Adenylatcyclase (Abb. 2)

Die basale und histaminstimulierte Adenylatcyclase der normalen Fundus-, Antrum- und Duodenalschleimhaut ist in Abb. 2 dargestellt. Die basale Aktivität der drei Regionen war annähernd gleich und lag im Bereich von 148-168 pmol cAMP/mg Protein/20 min. Eine signifikante Stimulierung der Adenylatcyclase ergab sich nur im Magenfundus ($p < 0,001$), nicht aber im Antrum und Duodenum. In diesem Gewebe, dem säuresezernierenden Teil des Magens, zeigte sich in Gegenwart von 10^{-5} mol/l Histamin eine Steigerung der Aktivität von 148 auf 292 pmol cAMP/ mg Protein/20 min.

3.1.3. Adenylatcyclase und Gastritis (Abb. 3, links)

Die Aktivierbarkeit der Adenylatcyclase durch Histamin (Basalaktivität = 100 %) in Fundusbiopsieproben von Patienten mit chronischer Gastritis (1), chronischer Gastritis mit beginnender Atrophie (2) und chronisch-atrophischer Gastritis (3) wurde im Vergleich zur normalen Magenschleimhaut (0) in Abb. 3 zusammengestellt. Die Varianzanalyse ergab eine signifikante Abnahme ($p < 0,01$) der Stimulierbarkeit der Adenylatcyclase mit zunehmender Schleimhautatrophie, von 98 % Stimulation durch Histamin ($p < 0,001$) in normaler Schleimhaut auf nahezu Null bei chronisch-atrophischer Gastritis.

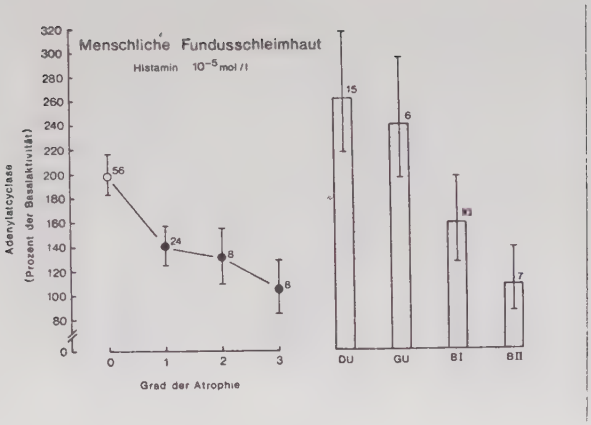

Abb. 3 - Linke Seite: Die Aktivierung der basalen Adenylatcyclase (= 100 %) aus dem Magenfundus durch 10^{-5} mol/l Histamin. Die Gruppeneinteilung erfolgte auf der Basis der histologischen Diagnose:

0 Normale Magenschleimhaut
1 Chronische Oberflächengastritis
2 Chronische Gastritis mit beginnender Atrophie
3 Chronisch-atrophische Gastritis

Rechte Seite: Die Aktivierbarkeit im Biopsiematerial verschiedener Patientengruppen:

DU: Duodenalulkus
GU: Magenulkus
B I: Operation nach Billroth I
B II: Operation nach Billroth II

3.1.4. Adenylatcyclase bei peptischen Ulkus und nach Antrektomie (Abb. 3, rechts)

Histamin stimulierte die Adenylatcyclaseaktivität der Fundusschleimhaut von Patienten mit einem Duodenalulkus um 162 % ($p < 0,001$), von Patienten mit einem Magenulkus um 140 % ($p < 0,05$). Dagegen erwies sich die Wirkung des Histamins auf die basale Enzymaktivität in Biopsieproben von Patienten, die nach Billroth I (58 %) oder Billroth II (8 %) 2/3 reseziert waren, als nicht signifikant. Die Abnahme des Histamineffektes war hingegen signifikant in diesen vier Gruppen ($p < 0,05$), wie die varianzanalytische Auswertung ergab.

Der Unterschied in der Histaminaktivierung der Adenylatcyclase der Duodenalulcera (162 %) und der Kontrollgruppe (98 %) war statistisch nicht signifikant. Ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der basalen Aktivität der Kontrollen mit den in den anderen Gruppen ermittelten Werten.

3.1.5. Adenylatcyclase bei Männern und Frauen (Abb. 4)

Zum Teil markante Unterschiede in der basalen und histaminstimulierten Adenylatcyclaseaktivität fanden sich zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht. Die absoluten Werte aus Fundus und Antrum lagen bei den Frauen stets höher als bei den Männern, während in der Duodenalschleimhaut fast identische Werte gefunden wurden.

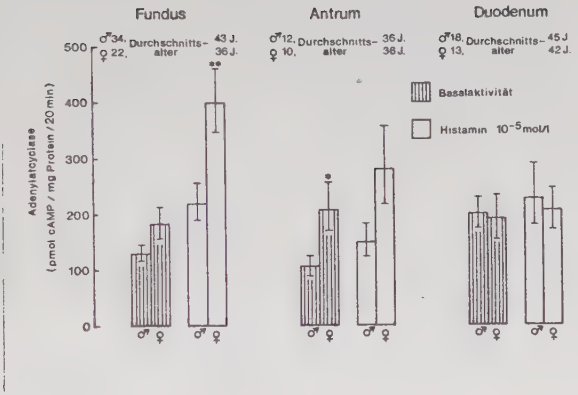

Abb. 4 - Basale Adenylatcyclase und die Wirkung von 10^{-5}mol/l Histamin in morphologisch normalen Biopsieproben aus Fundus-, Antrum- und Duodenalschleimhaut von Männern und Frauen.

* = $p < 0,025$

** = $p < 0,01$

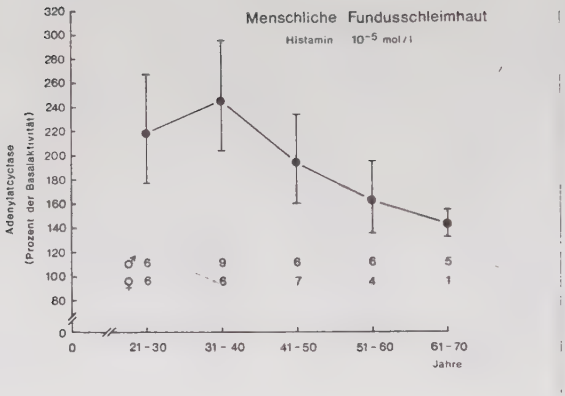

Abb. 5 - Altersabhängigkeit der Aktivierbarkeit der Adenylatcyclase durch 10^{-5} mol/l Histamin (basale Aktivität = 100 %) in normalen menschlichen Biopsieproben aus dem Magenfundus.

Im t-Test zeigte sich im Fundus nach Stimulation mit Histamin ($p < 0,01$) und im Antrum bei den Basalwerten ($p < 0,025$) ein statistisch gesicherter Unterschied. Davon unabhängig war jedoch der Histamineffekt in der Fundusschleimhaut bei beiden Geschlechtern statistisch gesichert nachweisbar. Die Aktivierbarkeit (Basalaktivität = 100 %) betrug bei den Männern 169 % ($p < 0,001$), bei den Frauen 219 % ($p < 0,001$). In dieser Beziehung ergab sich im Gegensatz zu den absoluten Werten kein Unterschied. Die Aktivierbarkeit im Antrum betrug bei den Männern 141 %, bei den Frauen 135 %. Dieser Histamineffekt war in keiner Gruppe signifikant.

Das Durchschnittsalter der Frauen und Männer ist zur besseren Obersicht in Abb. 4 angegeben.

3.1.6. Der Einfluß des Alters (Abb. 5)

Das Kontrollkollektiv bestehend aus 56 normalen Fundusbiopsieproben wurde in Altersgruppen aufgeteilt. Dabei ergab sich eine kontinuierliche Abnahme der Aktivierbarkeit der Adenylatcyclase mit zunehmendem Alter ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Die prozentuale basale Aktivität betrug in der Gruppe der 31-40jährigen 244 %, in der Gruppe der 61-70jährigen nur noch 143 %. Die Basalaktivität hingegen veränderte sich durch das Alter nicht wesentlich. Die Anzahl von Männern und Frauen in den einzelnen Altersgruppen ist in Abb. 5 aufgeführt.

3.1.7. Adenylatcyclase und Cimetidintherapie (Abb. 6)

Die Aktivitäten der basalen und histaminstimulierten Adenylatcyclase eines ohne und mit Cimetidin behandelten Kollektivs mit peptischen Ulkus sind in Abb. 6 wiedergegeben und zum besseren Vergleich sind auch nochmals die Kontrollen mit aufgeführt. Die Basalaktivität war in allen drei Gruppen ähnlich und betrug 150 pmol cAMP/mg Protein/20 min. 10^{-5} mol/l Histamin steigerten die Adenylatcyclase in den Biopsieproben der Kontrollgruppe auf 292 pmol cAMP/mg Protein/20 min, in der unbehandelten Ulkusgruppe auf 327 pmol cAMP/mg Protein/20 min ($p < 0,01$), hatte aber keinen Effekt bei den Ulkuspatienten, die unter einer Cimetidinbehandlung von 1 g/Tag standen.

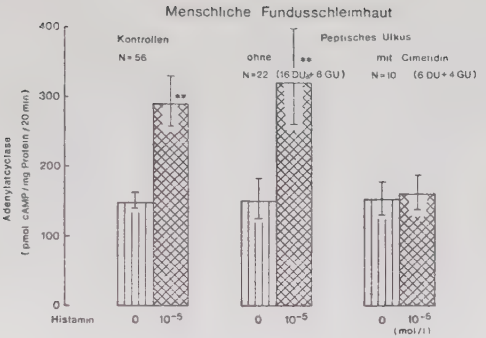

Abb. 6 - Einfluß einer Cimetidinbehandlung (1 g/Tag) auf die basale und durch 10^{-5} mol/l Histamin stimulierte Adenylatcyclase. (GU = Magenulkus, DU = Duodenalulkus).
** = $p < 0,01$
N = Anzahl der untersuchten Personen

3.2. Adrenalin

3.2.1. Häufigkeitsverteilung (Abb. 7)

Die Auswertung der Daten im Wahrscheinlichkeitsnetz, kumulative Häufigkeit gegen Enzymaktivität, veranschaulicht, daß auch die adrenalinempfindliche Adenylatcyclase der normalen Fundus-, Antrum- und Duodenalschleimhaut logarithmisch normal verteilt ist. Die Streuung bei 95 % der insgesamt untersuchten Biopsien der verschiedenen Regionen kann wie folgt angegeben werden:

Basalaktivität:	Fundus:	59-531 pmol cAMP/mg Protein/ 20 min N = 41
	Antrum:	50-448 pmol cAMP/mg Protein/ 20 min N = 22
	Duodenum:	59-400 pmol cAMP/mg Protein/ 20 min N = 26
Adrenalin 10^{-5} mol/l:	Fundus:	80-772 pmol cAMP/mg Protein/ 20 min
	Antrum:	77-966 pmol cAMP/mg Protein/ 20 min
	Duodenum:	81-460 pmol cAMP/mg Protein/ 20 min

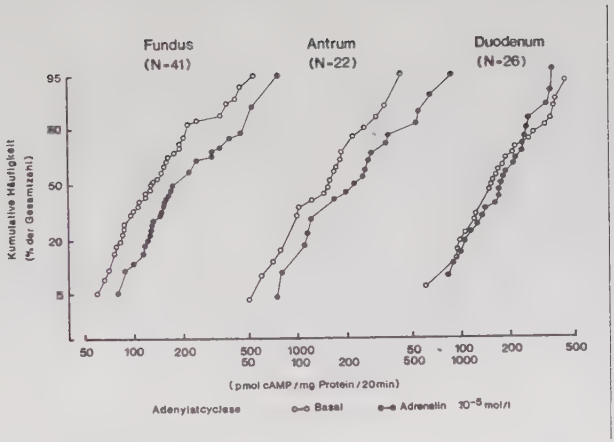

Abb. 7 - Basale (offene Symbole) und 10^{-5} mol/l adrenalinstimulierte (ausgefüllte Symbole) Adenylatcyclase in Biopsieproben aus normaler Fundus-, Antrum- und Duodenalschleimhaut von N Personen.

Ordinate: Kumulative Häufigkeit in Prozent der Gesamtzahl

Abszisse: Enzymaktivität in pmol cAMP/mg Protein/20 min

3.2.2. Sitz der adrenalinempfindlichen Adenylatcyclase (Abb. 7)

Die Häufigkeitsverteilung der Einzelwerte zeigt weiterhin, daß Adrenalin in der Fundus- und Antrumschleimhaut, nicht aber im oberen Duodenum die Adenylatcyclase aktiviert. Nach Berechnung der Mittelwerte aus den Logarithmen der Daten ergaben sich folgende Werte: die Basalaktivität der drei Regionen unterschied sich wiederum nicht wesentlich und lag diesmal im Bereich von 151-165 pmol cAMP/mg Protein/20 min. Die Aktivierung im Magenfundus war hoch signifikant ($p < 0{,}001$) und nahm von 151 auf 223 pmol cAMP/mg Protein/20 min zu, im Antrum von durchschnittlich 155 auf 231 pmol cAMP/mg Protein/20 min ($p < 0{,}02$).

3.2.3. Adenylatcyclase und Gastritis (Abb. 8)

Die Einteilung der Biospieproben aus dem Fundus und auch aus dem Antrum erfolgte wieder entsprechend der histologischen Diagnose:

0 Normale Magenschleimhaut
1 Chronische Oberflächengastritis
2 Chronische Gastritis mit beginnender Atrophie
3 Chronisch-atrophische Gastritis

In der Gruppe mit normaler Schleimhaut betrug die basale Adenylatcyclaseaktivität 151 pmol cAMP/mg Protein/20 min, in Gruppe 1 lag sie bei 192 pmol, in Gruppe 2 bei 130 pmol cAMP/mg Protein/20 min und bei der chronisch-atrophischen Gastritis fand sich ein Anstieg auf 277 pmol cAMP/mg Protein/20 min. Die Unterschiede waren aber gegenüber der

Kontrollgruppe nicht signifikant. Die basale Kontrollaktivität im Magenantrum betrug 155 pmol cAMP/mg Protein/20 min und unterschied sich davon kaum in Gruppe 1 und 2. In Gruppe 3 war die basale Aktivität mit 123 pmol cAMP/mg Protein/20 min etwas erniedrigt ($p < 0,05$). Eine Stimulierbarkeit der Adenylatcyclase durch 10^{-5} mol/l Adrenalin war in der Fundusschleimhaut in allen vier Gruppen nachweisbar, jedoch konnte der Adrenalineffekt nur in der Kontrollgruppe statistisch gesichert werden ($p < 0,001$). Der Anstieg in dieser Gruppe betrug im Durchschnitt 72 pmol cAMP/mg Protein/20 min, in der Gruppe 1 47 pmol cAMP/mg Protein/20 min, in der Gruppe 2 38 pmol cAMP/mg Protein/20 min und in der Gruppe 3 123 pmol cAMP/mg Protein/20 min.

Im Antrum war die Stimulierung durch Adrenalin in allen Gruppen nachweisbar und statistisch signifikant. Bei den Kontrollen stieg die basale Aktivität um 76 pmol cAMP/mg Protein/20 min ($p < 0,02$), in der Gruppe 1 um 117 pmol cAMP/mg Protein/20 min ($p < 0,02$), in der Gruppe 2 um 62 pmol cAMP/mg Protein/20 min ($p < 0,025$) und in der Gruppe 3 mit völliger Atrophie um 68 pmol cAMP/mg Protein/20 min ($p < 0,005$).

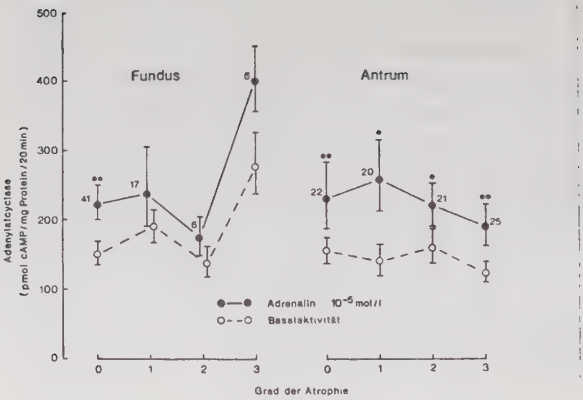

Abb. 8 - Die Wirkung von 10^{-5} mol/l Adrenalin auf die Adenylatcyclase aus Fundus und Antrum von N Personen, angegeben in pmol cAMP/mg Protein/ 20 min.

Die Unterteilung der Biopsieproben in vier verschiedene Gruppen erfolgte auf der Basis der histologischen Diagnose:

0 Normale Magenschleimhaut
1 Chronische Oberflächengastritis
2 Chronische Gastritis mit beginnender Atrophie
3 Chronisch-atrophische Gastritis

3.2.4. Adenylatcyclase bei peptischen Ulkus und nach Antrektomie (Abb. 9)

Zum besseren Vergleich sind die Kontrollwerte in dieser Abbildung nochmals dargestellt. Adrenalin stimulierte die basale Adenylatcyclase der Fundusschleimhaut von Patienten mit einem peptischen Ulkus (11 Duodenal- und 5 Magenulcera) und erhöhte sie von durchschnittlich 184 pmol auf 294 pmol cAMP/mg Protein/20 min ($p < 0,02$). Bei den antrektomierten Patienten (10 Patienten nach Billroth I und 8 Patienten nach Billroth II) stieg sie von 200 pmol auf 278 pmol cAMP/mg Protein/20 min an ($p < 0,05$). Im Antrum bewirkte Adrenalin in den Biopsieproben der Ulkuspatienten (13 Duodenal- und 5 Magenulcera) eine Erhöhung der basalen Adenylatcyclase von 152 pmol auf 235 pmol cAMP/mg Protein/20 min ($p < 0,02$). Sowohl im Fundus als auch in der Antrumschleimhaut waren die basalen Aktivitäten und die Werte nach Adrenalin der Patientenkollektive von denen der Kontrollen nicht signifikant verschieden.

3.2.5. Adenylatcyclase und Cimetidintherapie (Abb. 9)

Es war auffällig, daß Adrenalin in den Fundusbiopsieproben der Cimetidin-behandelten Patienten mit peptischen Ulkus so gut wie keinen Effekt zeigte. Eine derartige inhibitorische Tendenz des H_2-Antagonisten auf Adrenalin ergab sich auch in der Antrumschleimhaut. Bei den nicht behandelten Patienten stieg die Adenylatcyclase um 83 pmol cAMP/mg Protein/20 min signifikant an, bei den behandelten Patienten nur um 47 pmol cAMP/mg Protein/20 min.

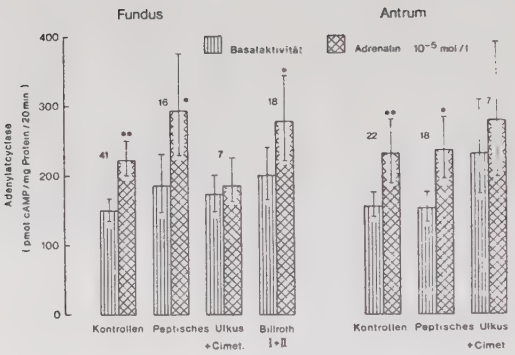

Abb. 9 - Wirkung von 10^{-5} mol/l Adrenalin auf die Adenylatcyclase des Magenfundus und Antrums. Das Biopsiematerial entstammte der Schleimhaut von N Patienten mit einem peptischen Ulkus ohne (Fundus: 11 Duodenal- und 5 Magenulcera; Antrum: 13 Duodenal- und 5 Magenulcera) und mit Cimetidinbehandlung (Fundus: 5 Duodenal- und 2 Magenulcera; Antrum: 3 Duodenal- und 4 Magenulcera) und von Patienten, die nach Billroth I (N = 10) oder II (N = 8) reseziert waren.

3.2.6. Adenylatcyclase bei Männern und Frauen (Abb. 10)

Die basale Adenylatcyclase war bei den Frauen im Fundus und im Antrum nicht signifikant erhöht. Im Duodenum bestand kein wesentlicher Unterschied. Die adrenalinstimulierte Funduscyclase betrug bei den Männern 167 pmol cAMP/mg Protein/20 min und bei den Frauen 300 pmol cAMP ($p < 0,005$). Im Antrum war der Unterschied in derselben Größenordnung: Männer 131 pmol cAMP/mg Protein/20 min, Frauen 274 pmol cAMP/mg Protein/20 min ($p < 0,02$).

Die Aktivierbarkeit der Funduscyclase (Basalaktivität = 100 %) betrug bei den Männern 127 %, bei den Frauen 163 %. Im Antrum lagen die entsprechenden Werte bei den Männern bei 104 % und bei den Frauen bei 144 %. Die Oberprüfung dieser Daten ergab, daß in beiden Magenabschnitten nur bei den Frauen eine signifikante Aktivierung der Adenylatcyclase durch Adrenalin vorlag (Fundus $p < 0,05$; Antrum $p < 0,01$).

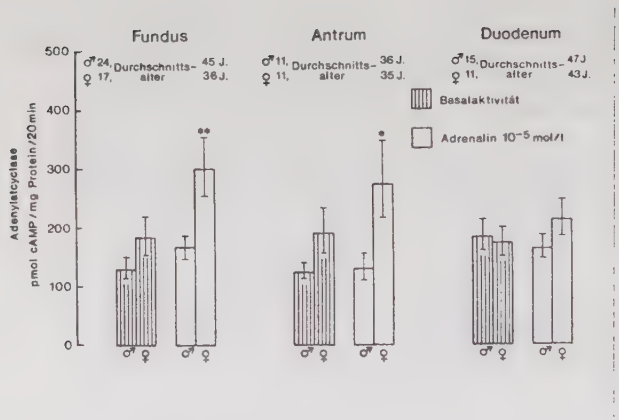

Abb. 10 - Basale Adenylatcyclase und die Wirkung von 10^{-5} mol/l Adrenalin in morphologisch normalen Biopsieproben aus Fundus-, Antrum- und Duodenalschleimhaut von Männern und Frauen.

* = $p < 0,02$

** = $p < 0,005$

4. DISKUSSION

4.1. Streuung der Meßdaten

Die Auswertung der Meßergebnisse von 196 Personen hat ergeben, daß die basale, histamin- und adrenalinstimulierte Enzymaktivität der Adenylatcyclase in der menschlichen Fundus-, Antrum- und Duodenalschleimhaut logarithmisch normal verteilt ist. Eine derartige Verteilung der Aktivität dieses ubiquitären Enzyms wurde bis jetzt meines Wissens in der Literatur noch nicht berichtet. Dies hängt damit zusammen, daß die Adenylatcyclase meist unter rein biochemischen Gesichtspunkten untersucht wurde und größere Kollektive, insbesondere Untersuchungen am Menschen mit klinischer Ausrichtung, bis heute kaum durchgeführt wurden. Um Fehlinterpretationen durch falsche Auswertung zu vermeiden, kommt dieser neu gewonnenen Tatsache jedoch künftig bei vielen Oberlegungen und Versuchen über die Adenylatcyclase in der Magenschleimhaut und möglicherweise auch in anderen Geweben Bedeutung zu und muß mit in Betracht gezogen werden.

Die Ursache der großen Streuung der Enzymaktivitäten - der niedrigste Wert betrug im allgemeinen 1/10 des höchsten - hat verschiedene Gründe. Einmal spielt die natürliche biologische Variationsbreite in einem solchen heterogenen Kollektiv eine große Rolle, und zum anderen sollen hier drei Faktoren, die sich in diesem Zusammenhang bemerkbar machen, herausgestellt werden:

1) das Alter
2) das Geschlecht und
3) die morphologische Beschaffenheit der Schleimhaut.

Diese Gegebenheiten bestimmen, wie gezeigt werden konnte, die individuellen Werte bei der einzelnen Versuchsperson.

Des weiteren spielen natürlich technische Probleme der Versuchsanordnung und -durchführung eine Rolle. Hier müssen die Hauptschwierigkeiten bei klinischen Studien mit Biopsiematerial, so wie sie LORENZ et al. 1978 zusammengefaßt haben, angeführt werden. Nachfolgend sind die wichtigsten Ursachen, die das Ergebnis beeinflussen und zur Variation der Daten beitragen können, aufgeführt:

1) die Vorbereitung der Versuchspersonen
2) Arzneimittel, die anamnestisch nicht ermittelt werden
3) die richtige Entnahme der Biopsieproben
4) die histologische Diagnosestellung
5) jahreszeitliche Schwankungen
6) die Bestimmungsmethode mit ihren Fehlerquellen und andere Ursachen.

4.2. Histamin

4.2.1. Sitz der histaminempfindlichen Adenylatcyclase

Histamin stimuliert die Adenylatcyclase in der menschlichen Magenschleimhaut des Fundus, nicht dagegen im Antrum und im Duodenum. Die Aktivierung durch Histamin ist damit auf den sekretorischen Teil des Magens, in welchem die Parietalzellen vorkommen, begrenzt. Dieses Ergebnis wurde in zwei Kurzmitteilungen bereits veröffentlicht (RUOFF et al. 1977, RUOFF und SEWING 1977) und im gleichen Jahr von SIMON et al. (1977) bestätigt. Bei

Versuchen an der Magenschleimhaut von Meerschweinchen hatten WOLLIN et al. 1976 die gleichen Verhältnisse dargestellt.

Die Vermutung, daß die histaminempfindliche Adenylatcyclase auf Grund des topographischen Sitzes im Magenfundus in der Parietalzellmembran lokalisiert ist, wird durch tierexperimentelle Untersuchungen mit isolierten Parietalzellen (SCHOLES et al. 1976, SOLL und WOLLIN 1977, SONNENBERG et al. 1978) unterstützt. Diese Autoren konnten in unterschiedlich angereicherten Parietalzellfraktionen eine Korrelation zwischen Parietalzellzahl und Histamineffekt nachweisen.

Bei der chronisch-atrophischen Gastritis war die Histaminwirkung auf die Funduscyclase nahezu aufgehoben. Da die Schleimhautatrophie mit einem Verlust an Parietalzellen einhergeht, entspricht auch dieses Ergebnis den oben dargelegten Befunden. Nicht so ohne weiteres verständlich ist dagegen die starke Abnahme des Histamineffektes bei der chronischen Oberflächengastritis, der gegenüber der Kontrollgruppe um 60 % signifikant vermindert war, und dies, obgleich bei der chronischen Oberflächengastritis keine morphologischen Veränderungen des glandulären Gebietes auf den ersten Blick faßbar sind. KRENTZ konnte jedoch 1974 in histologischen Untersuchungen an Biopsieproben zeigen, daß die Dicke der Magenschleimhautbiopsie bei der chronischen Oberflächengastritis geringer ist und dies auf eine Verminderung der säureproduzierenden Zellen um ungefähr 24 % zurückzuführen ist. Basierend auf diesen morphologischen Veränderungen im glandulären Gebiet der Magenschleimhaut erscheint, auch schon bei der chronischen Oberflächengastritis und erst recht bei den Gastritiden mit atrophischen Zuständen, die membrangebundene Adenylatcyclase sozusagen das biochemische Korrelat für diese

morphologischen Veränderungen zu sein.

Ein Parietalzellverlust bei Atrophie geht mit einer Abnahme der Aktivierbarkeit der histaminempfindlichen Adenylatcyclase einher. Dafür sprechen auch die Befunde, die in den verschiedenen Patientengruppen ermittelt wurden. Die Entfernung des Antrums bewirkt eine Hypoplasie der säureproduzierenden glandulären Schleimhaut (JOHNSTON 1966, MARTIN et al. 1970, NIELSON et al. 1972, CAPOFERRO und NYGAARD 1973). Das gleiche geschieht mit der Magenschleimhaut von 2/3 nach Billroth I oder II resezierten Patienten. Entsprechend den Veränderungen bei der atrophischen Gastritis weist auch hier der Verlust der Adenylatcyclasestimulation mittels Histamin auf strukturelle atrophische Veränderungen in der Magenschleimhaut hin.

Auf der anderen Seite sollen Patienten, die an Duodenalulcera leiden, im Durchschnitt eine erhöhte Anzahl von Parietalzellen mit vermehrter Salzsäuresekretion haben (CARD und MARKS 1960, SCHMIDT et al. 1972, WORMSLEY 1974). Daher ist es entsprechend der Interpretation der übrigen Befunde nicht verwunderlich, daß man bei den 15 Fundusbiopsien von diesen Patienten mit Duodenalulcera die größte Aktivierbarkeit der Adenylatcyclase durch Histamin fand.

Auch die Abnahme der Adenylatcyclaseaktivierung in der Fundusschleimhaut durch Histamin mit dem Alter der Patienten läßt sich sehr wahrscheinlich auf der Basis morphologischer Veränderungen erklären. Obwohl es sich bei den Biopsieproben dieser Studie um "normale" Schleimhaut handelte, kann nicht ausgeschlossen werden, daß bei der histologischen Routinediagnostik altersabhängige Veränderungen, z.B. Parietalzellenverluste, untergehen und nicht berücksichtigt werden. Dafür sprechen jedenfalls Untersuchungen

über die Verminderung der Säuresekretionskapazität im Alter (BLOOMFIELD und KEEFER 1928, BARON 1963, BLACKMAN et al. 1970), ein Prozeß, der von der Parietalzellzahl abhängig sein soll. Allerdings soll nicht unerwähnt bleiben, daß andere Autoren diese Beobachtung nicht vollständig bestätigen konnten (FEIFEL et al. 1972).

Ein weiterer Befund, der sich bislang nicht auf einer morphologischen Grundlage erklären läßt, zumal das Durchschnittsalter von Mann und Frau in den einzelnen Gruppen nur geringfügig voneinander abweicht und der auch sonst nicht ins allgemeine Bild paßt, ist der auffällige Unterschied der basalen und histamin- bzw. adrenalinstimulierten Aktivität von Mann und Frau in der Fundus- und Antrumschleimhaut. Es liegen bis jetzt keine stichhaltigen Anhaltspunkte dafür vor, was die Grundlage der höheren basalen und stimulierten Adenylatcyclase in der Schleimhaut bei Frauen ist.

Es läßt sich damit zusammenfassen: wie auch in tierexperimentellen Studien mit isolierten und angereicherten Parietalzellen von Hund und Ratte nachgewiesen (SCHOLES et al. 1976, SOLL und WOLLIN 1977, SONNENBERG et al. 1978), ist auch in der menschlichen Magenschleimhaut der Sitz der histaminempfindlichen Adenylatcyclase mit großer Wahrscheinlichkeit die Parietalzelle. Dafür sprechen das Vorkommen im Fundus, die Abnahme der Aktivierbarkeit bei atrophischen Veränderungen der Magenschleimhaut (Alter, Gastritis, B I, B II) und die erhöhte Aktivierbarkeit bei Patienten mit Ulcus duodeni.

4.2.2. Histamin-H_2-Antagonisten

Die Entdeckung der H_2-Rezeptorantagonisten ist 1972 J.W.BLACK et al. durch die Entwicklung spezifischer chemischer Verbindungen gelungen. Der erste H_2-Rezeptorantagonist war Burimamid. Da diese Substanz oral schlecht resorbiert wurde, entwickelte man durch Änderung in der Seitenkette das nach oraler Verabreichung gut resorbierbare Metiamid. Nach Einsatz dieses H_2-Blockers beim Menschen wurden bald dessen effektive Hemmwirkung auf die Säuresekretion, aber auch Nebenwirkungen bekannt. Vor allem traten unter der Behandlung von Metiamid Schädigungen der Blutbildung, insbesondere Agranulocytosen auf, wodurch dessen genereller therapeutischer Einsatz fraglich wurde. Auf Suche nach einer Substanz ohne diese Nebenwirkung entstand durch abermalige Veränderungen in der Seitenkette Cimetidin, das seit einigen Jahren weltweit in der Therapie des peptischen Ulkus eingesetzt wird. Dieses Medikament hemmt über eine Blockade der Histamin-H_2-Rezeptoren in der Magenschleimhaut die Säuresekretion. Da die histaminstimulierte Säuresekretion ein ausschließlich über Histamin-H_2-Rezeptoren vermittelter Prozeß ist, liegt die Frage nahe, über welchen Histaminrezeptor die Adenylatcyclaseaktivierung vermittelt wird.

KARPPANEN et al. (1974) zeigten in zerkleinerten Magenschleimhautpartikeln von Meerschweinchen, daß der H_2-Rezeptorantagonist Burimamid, nicht aber der H_1-Rezeptorantagonist Diphenhydramin die histaminstimulierte intrazelluläre cAMP-Produktion verhindern konnte. DOUSA und CODE (1974) hemmten mit Erfolg die histaminstimulierte Adenylatcyclase aus der Magenschleimhaut von Meerschweinchen durch Metiamid. Ähnliches gelang bei der Ratte mit Burimamid

(McNEILL und VERMA 1974) und in der Hundeschleimhaut mit Metiamid (RUOFF und SEWING 1976). Dagegen veröffentlichten ANTILLA et al. (1976), daß die Adenylatcyclase im Homogenat der Magenschleimhaut von Meerschweinchen sowohl durch H_1- als auch durch H_2-Rezeptorantagonisten hemmbar war. Dieser Befund wurde durch THOMPSON und JACOBSON (1977) und auch durch PERRIER und GRIESSEN (1976) bestätigt, wobei die letzteren Autoren von einem kompetitiven Antagonismus beider Blocker sprachen. In einer methodischen Untersuchung ebenfalls mit der Meerschweinchenmagenschleimhaut (RUOFF 1978) zeigte sich dann, daß starke mechanische Behandlung der Enzympräparation Ursache für den Verlust der H_2-Rezeptorspezifität sein kann. Unter diesen Umständen besteht für die hemmende Wirkung von H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten kein Unterschied mehr.

Was die histaminempfindliche Adenylatcyclase aus der Fundusschleimhaut des Menschen betrifft, so liegen bis jetzt erst wenige Untersuchungen zu dieser Frage vor. Jedoch konnten SIMON und KATHER 1977, SIMON et al. 1978 und RUOFF et al. 1979a, b mit selektiven H_1-(2-Pyridylaethylamin) und H_2-Agonisten (4-Methylhistamin oder Dimaprit) und mit H_1- (Mepyramin) und H_2-Antagonisten (Cimetidin) auch in der menschlichen Schleimhaut eine über Histamin-H_2-Rezeptoren vermittelte Aktivierung der Adenylatcyclase nachweisen. Diese in vitro Untersuchungen zeigen Übereinstimmung mit den jetzt vorliegenden Ergebnissen; denn Histamin konnte die Adenylatcyclase der menschlichen Magenschleimhautbiopsien bei den 10 mit Cimetidin behandelten Patienten mit peptischen Ulkus nicht stimulieren. Dies zeigt eindeutig, daß unter therapeutischen Bedingungen (Cimetidin 1 g/Tag) die Konzentration der H_2-Rezeptorantagonisten in der Magenschleimhaut ausreicht, nicht nur, um die Säuresekretion zu unterdrücken, sondern auch, um die Adenylatcyclase signifikant zu hemmen. Möglicherweise ver-

hindert Cimetidin die Sekretion, indem es den H_2-Rezeptor besetzt und dadurch eine Adenylatcyclaseaktivierung verhindert.

Die Untersuchungen über die histaminempfindliche Adenylatcyclase in der menschlichen Schleimhaut des oberen Gastrointestinaltrakts haben damit ergeben, daß dieses Enzym nur in der Fundusschleimhaut vorkommt und dort wahrscheinlich in den Parietalzellen lokalisiert ist. Dieser Sitz und die Tatsache, daß dieses Enzym wie die histaminstimulierte Säuresekretion über Histamin-H_2-Rezeptoren aktiviert wird, spricht für die Annahme, daß der Histamineffekt auf die Säuresekretion über diesen Transmittermechanismus, das Adenylatcyclase-cAMP-System, übertragen wird. Für diesen Sachverhalt sprechen auch die Befunde mit Cimetidin, welches diesen Überträgermechanismus durch Interaktion mit dem Histamin-H_2-Rezeptor kompetitiv blockiert.

4.3. Adrenalin

Über den Einfluß sympathischer Innervation und adrenerger Substanzen, sowohl adrenerger Alpha- und Beta-Agonisten als auch Antagonisten auf die Säuresekretion der Magenschleimhaut gibt es eine Vielzahl von widersprüchlichen Befunden (Übersichten bei JACOBSON 1965, CURWAIN und HOLTON 1972, SANDERS 1976). Dies liegt mit daran, daß die Wirkung der Katecholamine und ihrer selektiven Antagonisten auf die Durchblutung der Magenschleimhaut und auf zellulärer Ebene nicht zu differenzieren sind und eindeutige Aussagen nicht zulassen. Es steht nur soviel fest, jedenfalls was die Säuresekretion betrifft, daß eine eindeutige, prominente Wirkung, wie Hemmung oder Stimulation dieses Prozesses,

bis jetzt nicht klar abgegrenzt wurde.

Um Aufschluß darüber zu erhalten, ob Katecholamine überhaupt Angriffspunkte an den Zellen der Magenschleimhaut haben, sind in vitro Studien zum Nachweis von Rezeptoren, deren Lokalisation und Spezifität, angebracht. In diesem Zusammenhang bietet sich natürlich die Adenylatcyclase als ein einfaches Testsystem an.

Adrenalin ist das klassische Stimulans der Adenylatcyclase und ROBISON et al. haben 1967 einen generellen Zusammenhang zwischen Beta-Rezeptoren-Stimulation und Aktivierung der Adenylatcyclase postuliert. Diese Annahme konnte in vielen Geweben, wie z.B. im Skelettmuskel (WALAAS et al. 1970) oder im Herzmuskel (KUKOVETZ et al. 1973) experimentell bestätigt werden. Da die Magenmukosa kein typisches Zielorgan für die Katecholamine ist, liegen bis jetzt nur wenige Untersuchungen über diese Frage vor. Durch in vivo Versuche an der Magenschleimhaut von Ratten (RUOFF 1977) konnte aber gezeigt werden, daß Adrenalin die cAMP- und cGMP-Konzentration in der Schleimhaut erhöht. Durch selektive Antagonisten wurde darüberhinaus differenziert, daß der Effekt des Adrenalin auf die adrenergen Alpha-Rezeptoren zu einer Erhöhung des cGMP-Spiegels führt, während der Effekt auf die adrenergen Beta-Rezeptoren zu einem intrazellulären Anstieg des cAMP-Spiegels führt. Dies zeigt, daß in der Magenschleimhaut wie in anderen Geweben adrenerge Beta-Rezeptoren vorkommen und an die Adenylatcyclase gekoppelt sind. In welchen Zellen der Magenschleimhaut diese Veränderungen stattfinden, ist bis jetzt noch nicht bekannt.

Übereinstimmend mit diesen Untersuchungen beschrieben in der menschlichen Magenschleimhaut SIMON und KATHER 1977 eine für Adrenalin und das Beta-Sympathomimetikum

Isoproterenol gleichermaßen empfindliche Adenylatcyclase, die durch den Beta-Rezeptorenblocker Propranolol hemmbar war. Dies bestätigt die bei der Ratte erhobenen cAMP-Befunde in der menschlichen Magenschleimhaut.

Bei den jetzt erhaltenen Ergebnissen sind im Zusammenhang mit der Frage nach dem Sitz dieser adrenalinempfindlichen Adenylatcyclase zwei Punkte bemerkenswert:

1) Adrenalin stimulierte die Adenylatcyclase der Fundus- und Antrumschleimhaut und

2) die Aktivierbarkeit war auch in morphologisch veränderten Geweben mit Atrophie erhalten.

Damit unterscheidet sich die adrenalinempfindliche Adenylatcyclase ganz eindeutig von dem histaminempfindlichen Enzym und daraus kann zumindest eine sichere Aussage gewonnen werden. Das adrenalinabhängige Enzym kann nicht nur in den Parietalzellen lokalisiert sein, sondern kommt, möglicherweise vorwiegend, auch in Nichtparietalzellen vor. Dafür spricht einmal das Vorkommen im Antrum und außerdem die Tatsache, daß im Gegensatz zur Histaminaktivierung der Adrenalineffekt im atrophischen Gewebe erhalten blieb und nur geringfügig abnahm. Mit Sicherheit kann man deshalb auf Grund dieser Untersuchungen davon ausgehen, daß auch in Nichtparietalzellen, möglicherweise z.B. in Schleimzellen, das adrenalinempfindliche Enzym seinen Sitz hat. Die interessante Frage, ob auch die Parietalzellen mit der adrenalinempfindlichen Adenylatcyclase ausgestattet sind, läßt sich auf Grund dieser Befunde weder ausschließen, noch lassen sich Vermutungen darüber anstellen. Darüber können nur Studien mit isolierten Zellpopulationen weiterhelfen und erste Befunde dazu (GONTHER et al., im Druck) zeigen eindeutig, daß sowohl Nichtparietalzellen als auch Parietalzellen selbst über ein durch adrenerge Beta-Rezeptoren aktivierbares Adenylatcyclase-System verfügen.

Ob überhaupt und welche physiologischen Funktionen über die sympathische Innervation und die adrenergen Rezeptoren gesteuert werden, ist noch völlig ungeklärt. In Frage kämen je nach Zelltyp die unterschiedlichsten Prozesse wie z.B. Schleim-, Pepsinogen- und auch HCl-Sekretion, wobei eine Aktivierung dieser Sekretionsvorgänge, entsprechend der Wirkung der Katecholamine bei anderen exokrinen und endokrinen Sekretionsvorgängen, am besten verständlich wäre. Andere allgemeine Prozesse, die der Energieversorgung der Zellen dienen, müssen natürlich ebenfalls in Betracht gezogen werden. Zu nennen wäre in diesem Zusammenhang eine cAMP-abhängige Glykogenolyse und Lipolyse der verschiedenen Zelltypen der Magenschleimhaut.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In Biopsieproben aus der Fundus-, Antrum- und Duodenalschleimhaut von insgesamt 196 Personen wurde die basale, histamin- und adrenalinstimulierte Adenylatcyclaseaktivität untersucht, die eine logarithmische Normalverteilung aufwies.

Histamin: Das biogene Amin stimulierte die Adenylatcyclase nur in der Fundusschleimhaut und nicht im Antrum und Duodenum. Dort im Fundus, im säuresezernierenden Teil der normalen Magenschleimhaut, betrug die basale Aktivität im Mittel 148 pmol cAMP, in Gegenwart von 10^{-5} mol/l Histamin 292 pmol cAMP/mg Protein/20 min. Dieser Histamineffekt zeigte charakteristische Veränderungen in morphologisch veränderter Schleimhaut und unter pathologischen Bedingungen. So fand sich eine signifikante Abnahme der Histaminaktivierbarkeit mit zunehmender Schleimhautatrophie bei verschiedenen Gastritisformen. Bei Patienten nach 2/3 Resektion des Magens und mit zunehmendem Alter war die Histaminwirkung auf die Funduscyclase vermindert, zum Teil sogar ganz aufgehoben. Demgegenüber zeigte die Adenylatcyclase aus den Fundusbiopsien von Patienten mit Duodenalulkus die höchste Ansprechbarkeit. Aber nur dann, wenn sie nicht mit dem Histamin-H_2-Rezeptorantagonisten Cimetidin behandelt wurde. Unter der Therapie mit diesem Ulkustherapeuticum war der Histamineffekt auf die Adenylatcyclase völlig aufgehoben.

Adrenalin: Im Gegensatz zur histaminstimulierten Adenylatcyclase aktivierte Adrenalin auch das Enzym in der Antrumschleimhaut. Der Adrenalineffekt wurde durch atrophische Vorgänge in der Fundus- und Antrumschleimhaut kaum beeinflußt und war auch unter diesen Veränderungen (Gastritis, Antrektomie) nachweisbar. Cimetidinbehandlung bei Patienten

mit peptischen Ulkus reduzierte allerdings die Adrenalinwirkung sowohl in der Fundus- als auch in der Antrumschleimhaut.

Überraschenderweise wurden Unterschiede zwischen Mann und Frau registriert. Sowohl die basale als auch die histamin- oder adrenalinstimulierte Adenylatcyclase aus dem Fundus oder Antrum war bei den Frauen erhöht.

Folgerungen: Der topographische Sitz der histaminempfindlichen Adenylatcyclase, der Verlust der Aktivierbarkeit bei atrophischen Zuständen, die mit Parietalzelluntergang einhergehen, die erhöhte Histaminwirkung bei Patienten mit Duodenalulkus und die inhibitorische Wirkung von Cimetidin unterstützen die Annahme, daß die histaminempfindliche Adenylatcyclase in der Parietalzellmembran lokalisiert ist und die Aktivierbarkeit über Histamin-H_2-Rezeptoren dem Säuresekretionsprozeß vorangeht.

Die Vorstellung über das adrenalinempfindliche Enzym und dessen physiologischer Funktion sind wesentlich unklarer. Jedoch hat die Untersuchung eindeutig ergeben, daß dieses Enzym auch in anderen Zellen als in der Parietalzelle lokalisiert sein muß.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ALONSO, D. and J.B. HARRIS: Effect of xanthines and histamine on ion transport and respiration by frog gastric mucosa.
Am. J. Physiol. 208, 18-23 (1965)

AMER, M.S.: Cyclic AMP and gastric secretion.
Am. J. Dig. Dis. 17, 945-953 (1972)

ANTILLA, P., C. LOCKE, E. WESTERMANN: Stimulation of adenylate cyclase of guinea pig gastric mucosa by histamine sodium fluoride and 5'-guanylimidodiphosphate and inhibition by histamine H_1- and H_2-receptor antagonists in vitro.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 269, 31-36 (1976)

BARON, J.H.: An assessment of the augmented histamine test in the diagnosis of peptic ulceration: Correlations between gastric secretion, age, and sex of patients and site and nature of the ulcer.
Gut 4, 243-253 (1963)

BLACK, J.W., W.A.M. DUNCAN, C.J. DURANT, C.R. GANELLIN, E.M. PARSONS: Definition and antagonism of histamine H_2-receptors.
Nature 236, 385-390 (1972)

BLACKMAN, A.H., D.L. LAMPERT, W.R. THAYER, H.F. MARTIN: Computed normal values of peak acid output based on age, sex and body weight.
Am. J. Dig. Dis. 15, 783-789 (1970)

BLOOMFIELD, A.L., C.S. KEEFER: Gastric acidity: Relations to various factors such as age and physical fitness.
J. Clin. Invest. 5, 285-292 (1928)

CAPOFERRO, R., K. NYGAARD: Effects of antrectomy on the gastric mucosa of the rat.
Scand. J. Gastroenterol. 8, 347-352 (1973)

CARD, W.J., J.N. MARKS: The relationship between the acid output of the stomach following "maximal" histamine stimulation and the parietal cell mass.
Clin. Sci. 19, 147-163 (1960)

CHARTERS, A.C., J.G. CHANDLER, H. ROSEN and M.J. ORLOFF: The role of cyclic AMP in gastric acid secretion (abstr.)
Gastroenterol. 64, 708 (1973)

CURWAIN, B.P., P. HOLTON: The effects of isoprenaline and noradrenaline on pentagastrin stimulated gastric acid secretion and mucosal blood flow in the dog. Brit. J. Pharmacol. 46, 225-233 (1972)

DOUSA, T.P. and C.F. CODE: Effects of histamine and its methyl derivates on cyclic AMP metabolism in gastric mucosa and its blockade by an H_2-receptor antagonist. J. Clin. Invest. 53, 334-337 (1974)

DOUSA, T.P. and R. DAZOIS: Interrelationships between histamine, prostaglandins, and cyclic AMP in gastric secretion: A hypothesis. Gastroenterol. 73, 904-912 (1977)

FEIFEL, G., W. LORENZ, A. HEIMANN, I. WÖRSCHING: Bestimmung der basalen und maximal stimulierten Magensaftsekretion: kritische Untersuchung zur Durchführung, Auswertung und Beurteilung von Magensekrettesten. Klin. Wochenschr. 50, 413-422 (1972)

GILMAN, A.G.: A protein binding assay for adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate. Proc. Nat. Acad. Sci. 67, 305-312 (1970)

GÜNTHER, C., M. WAGNER and H.-J. RUOFF: Adrenergic stimulation of isolated rat gastric mucosal cells: effect on the level of cyclic AMP and adenylate cyclase. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., im Druck

JACOBSON, E.D.: The circulation of the stomach. Gastroenterol. 48, 85-109 (1965)

JACOBSON, E.D., W.J. THOMPSON: Cyclic AMP and gastric secretion: The illusive second messenger. Advances in Cyclic Nucleotide Research, Vol. 7, 199-230 (1976)

JOHNSTON, D.H.: A biopsy study of the gastric mucosa in postoperative patients with and without marginal ulcers. Am. J. Gastroenterol. 46, 103-119 (1966)

KARPPANEN, H.O. and E. WESTERMANN: Increased production of cyclic AMP in gastric tissue by stimulation of histamine (H_2)-receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 279, 83-87 (1973)

KIMBERG, D.V.: Cyclic nucleotides and their role in gastrointestinal secretion.
Gastroenterol. 67, 1023-1064 (1974)

KRENTZ, K.: Gastritis. In: Handbuch der inneren Medizin, Band 3, Verdauungsorgane 2. Teil, Magen. L. Demling (ed.) pp. 529-577, Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1974)

KUKOVETZ, W.R., G. PÖCH, A. WURM: Effect of catecholamines, histamine and oxyfedrin on isotonic contraction and cyclic AMP in the guinea heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 278, 403-424 (1973)

LEVINE, R.A.: The role of cyclic AMP in hepatic and gastrointestinal function.
Gastroenterol. 59, 280-300 (1970)

LEVINE, R.A.: Cyclic AMP in digestive physiology.
Am. J. of Clin. Nutrition 26, 876-881 (1973)

LEVINE, R.A.: The role of cyclic AMP on hepatic and gastrointestinal function.
In: (Eds) W.Y. CHEY and F.B. BROOKS, Endocrinology of the Gut, C.B. SLACK, Inc., Thorofare pp. 339-353 (1974)

LEVINE, R.A.: The role of cyclic nucleotides in mammalian gastric secretion.
In: Progress in Peptic Ulcer, edited by G.Y. MOZIK, T. JAVOR, Budapest, Akademiai Kiado 114, 17-35 (1976)

LEVINE, R.A. and D.E. WILSON: The role of cyclic AMP in gastric secretion.
Ann. of N.Y. Acad. Sci. 185, 363-375 (1971)

LORENZ, W., A. TROIDL, H. BARTH and H. ROHDE: Histamine, gastric secretion and peptic ulcer disease: An attempt to define special sources of error and problems in clinical-biochemical trials.
In: Cimetidine, Proceeding of an Internat. Symp. on Histamine H_2-Receptor Antagonists, W. CREUTZFELD (ed.) pp. 6-34, Amsterdam, Oxford: Excerpta Medica (1978)

LOWRY, O.H., J.J. ROSEBROUGH, A.L. FARR, R.J. RANDELL: Protein measurement with the Folin phenol reagent.
J. Biol. Chem. 193, 265-275 (1951)

MARTIN, F., J.B. MACLEOD, W. SIRCUS: Effects of antrectomy on the fundic mucosa of the rat.
Gastroenterol. 59, 437-444 (1970)

NAKAJIMA, S., B.J. HIRSCHOWITZ and G. SACHS: Studies on adenylcyclase in Necturus gastric mucosa. Arch. Biochem. Biophys. 143, 123-136 (1971)

NARUMI, S. and Y. MAKI: Possible role of cyclic AMP in gastric acid secretion in rat. Activation of carbonic anhydrase. Biochem. Biophys. Acta 311, 90-97 (1973)

McNEILL, J.H. and S.C. VERMA: Stimulation of rat gastric adenylate cyclase by histamine and histamine analogues and blockade by burimamide. Br. J. Pharmac. 52, 104-106 (1974)

NIELSON, J.A., E. HESS THAYSEN, H. OLESEN, A. RICHTER NIELSON: fundal gastritis after Billroth II-type resection in patients with duodenal ulcer. Scand. J. Gastroenterol. 7, 337-343 (1972)

ORLOFF, J. and J.S. HANDLER: The similarity of effects of vasopressin, adenosine 3', 5'-phosphate (cyclic AMP) and theophylline on the toad bladder. J. Clin. Invest. 41, 702-709 (1962)

PERRIER, C.V., M. GRIESSEN: Action of H_1 and H_2 inhibitors on the response of histamine sensitive adenyl cyclase from guinea-pig mucosa. Europ. J. Clin. Invest. 6, 113-120 (1976)

PERRIER, C.V. and L. LASTER: Adenyl cyclase activity of guinea-pig gastric mucosa, stimulation by histamine and prostaglandins (abstr.) J. Clin. Invest. 49, 73a (1970)

RALL, T.W. and E.W. SUTHERLAND: Formation of cyclic adenine ribonucleotide by tissue particles. J. Biol. Chem. 232, 1065-1076 (1957)

ROBISON, G.A., R.K. BUTCHER and E.W. SUTHERLAND: Adenyl cyclase as an adrenergic receptor. Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 703-723 (1967)

RUOFF, H.-J.: Rat gastric mucosal cAMP and cGMP after adrenergic stimulation and blockade. Europ. J. Pharmacol. 44, 349-354 (1977)

RUOFF, H.-J.: Adenylate cyclase and specificity of the histamine H_2-receptor in the gastric mucosa of the guinea-pig. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 302, R 26 (1978)

RUOFF, H.-J., K.-F. SEWING: Rat gastric mucosal cAMP following cholinergic and histamine stimulation. Europ. J. Pharmac. 28, 338-343 (1974)

RUOFF, H.-J., K.-F. SEWING: Adenylate cyclase and phosphodiesterase in rat gastric mucosa after starvation feeding and pentagastrin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 288, 147-153 (1975)

RUOFF, H.-J. and K.-F. SEWING: Adenylate cyclase of dog gastric mucosa: Stimulation by histamine and inhibition by metiamide. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 294, 207-208 (1976)

RUOFF, H.-J., K.-F. SEWING: Cyclic nucleotides and gastric secretion. In: Cyclic 3', 5'-nucleotides: Mechanisms of Action, pp. 147-159. Eds. H. CRAMER and J. SCHULTZ. London: John Wiley and Sons Ltd. (1977)

RUOFF, H.-J., H. MALCHOW and K.-F. SEWING: Adenylate cyclase in human biopsies from oxyntic and pyloric gland area and duodenal mucosa. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 302, R 26 (1977)

RUOFF, H.-J., B. PAINZ, M. BECKER, K.-Fr. SEWING and H. MALCHOW: Adenylate cyclase in human gastric mucosa: its activation by histamine in morphologically biopsy specimens. Klin. Wochenschr. 57, 725-730 (1979a)

RUOFF, H.-J., M. BECKER, B. PAINZ, M. RACK, K.-Fr. SEWING and H. MALCHOW: Human gastric mucosal adenylate cyclase: activation by histamine-H_2-receptor stimulation and inhibition by cimetidine in vitro and in peptic ulcer patients. Europ. J. clin. Pharmacol. 15, 147-151 (1979b)

SANDERS, D.A.: A review: The agents and actions of sympathetic nerve and catecholamine inhibition of gastric mucosal function. Agents and Actions 6, 385-388 (1976)

SCHMIDT, H.A., U. HAAKE, E.O. RIECKEN: Untersuchungen zur Beziehung zwischen Säuresekretion und Belegzellzahl in Biopsiematerial. Klin. Wochenschr. 50, 744-750 (1972)

SCHOLES, P., A. COOPER, D. JONES, J. MAJOR, M. WALTERS, C. WILDE: Characterization of an adenylate cyclase system sensitive to histamine H_2-receptor excitation in cells from dog gastric mucosa.
Agents Actions 6, 677-682 (1976)

SIMON, B. and H. KATHER: Adenylate cyclase of human gastric mucosa. Stimulation of enzyme activity by histamine and catecholamines.
Digestion 16, 175-179 (1977a)

SIMON, B. and H. KATHER: Histamine-sensitive-adenylate cyclase of human gastric mucosa.
Gastroenterol. 73, 429-431 (1977b)

SIMON, B., H. KATHER and B. KOMMERELL: Histamine-sensitive adenylate cyclase of human gastric mucosa: A model for H_2-receptor excitation.
Brit. J. clin. Pharmacol. 5, 277-278 (1978)

SIMON, B., P. CZYGAN, W. FRÖHLING and H. KATHER: Topographical studies on histamine- and adrenaline-sensitive adenylate cyclase in gastric and duodenal mucosa of human beings.
Digestion 16, 185-188 (1977)

SODERLING, T.R., J.P. HICKENBOTTOM, E.M. REIMANN, F.L. HUNKELER, D.A. WALSH and E.G. KREBS: Inactivation of glycogen synthetase and activation of phosphorylase kinase by muscle adenosine 3', 5'-monophosphate-dependent protein kinase.
J. Biol. Chem. 245, 6317-6328 (1970)

SOLL, A.H.: Effects of the H_2-antagonists on histamine action and interaction with gastrin in isolated parietal cells (abstr.)
Gastroenterol. 74, 355 (1978)

SOLL, A.H., A. WOLLIN: The effects of histamine (H), prostaglandine E_2 (PGE_2) and secretin (S) on cyclic AMP in separated canine fundic mucosal cells.
Gastroenterol. 5, A-143/1166 (1977)

SONNENBERG, A., W. HUNZIKER, H.R. KOELZ, J.A. FISCHER and A.L. BLUM: Stimulation of endogenous cyclic AMP (cAMP) in isolated gastric cells by histamine and prostaglandin.
Acta physiol. scand. Special Suppl., 307-317 (1978)

STEINER, A.L., C.W. PARKER and D.M. KIPNIS: Radioimmunoassay for cyclic nucleotides. I. Preparation of antibodies and iodinated cyclic nucleotides.
J. Biol. Chem. 247, 1106-1113 (1972a)

STEINER, A.L., A.W. PAGLIARA, L.R. CHASE and D.M. KIPNIS: Radioimmunoassay for cyclic nucleotides. II. Adenosine 3', 5'-monophosphate in mammalian tissues and body fluids.
J. Biol. Chem. 247, 1114-1120 (1972b)

SUTHERLAND, E.W. and T.W. RALL: Fractionazation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles.
J. Biol. Chem. 232, 1077-1091 (1958)

THOMPSON, W.J., E.D. JACOBSON: Comparison of the effects of secretory stimulants and inhibitors on gastric mucosal adenyl cyclases of various species.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 154, 377-381 (1977)

WALAAS, E. and O. WALAAS: The effect of epinephrine and dibutyryl 3', 5'-cyclic AMP on the incorporation of ^{32}P inorganic phosphate into adenine nucleotides and guanine nucleotides of the intact isolated rat diaphragma.
Acta Physiol. Scand. 78, 393-403 (1970)

WOLLIN, A., C.F. CODE, T.P. DOUSA: Interaction of prostaglandins and histamine with enzymes of cyclic AMP metabolism from guinea pig gastric mucosa.
J. Clin. Invest. 57, 1548-1553 (1976)

WORMSLEY, K.G.: The pathophysiology of duodenal ulceration.
Gut 15, 59-81 (1974)

L e b e n s l a u f

Name:	Brigitte Anna Maria Painz
Geburtstag:	4. Januar 1949
Geburtsort:	Kirchenlaibach
Eltern:	Johannes Painz, Rektor
	Maria Painz, geb. Barth
Schulbesuche:	1955 - 1960 Volksschule in Kirchenlaibach
	1960 - 1969 Richard-Wagner-Gymnasium in Bayreuth
Abitur:	28. Juni 1969
Apothekenpraktikum:	1.10.1969 - 6.7.1971 in der Adler-Apotheke Bayreuth
	Pharmazeutische Vorprüfung im Juli 1971 in Bayreuth
Studium:	SS 1972 - WS 1972/73 Pharmazie am Chemischen Institut der Gesamthochschule Bamberg
	SS 1973 - SS 1975 Pharmazie am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung am 25. April 1974
	Staatsexamen am 24. September 1975
	SS 1974: Beginn des Medizinstudiums an der Universität Tübingen
	Physikum: 14. April 1976
	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 25. April 1977
	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 28. März 1979
	Beginn des Praktischen Jahres für Medizinstudenten am 23. April 1979 mit dem Wahlfach Anästhesie in Tübingen, restliche Ausbildung am Kreiskrankenhaus Reutlingen.
	Staatsexamen am 23.4.1980

Druck: D. Gräbner, 8602 Altendorf - Tel. 09545/8791